



Universiteit
Leiden
The Netherlands

De trombosedienst als bron van informatie voor onderzoek bij patiënten met hartklepprothesen

Rosendaal, F.R.

Citation

Rosendaal, F. R. (1992). De trombosedienst als bron van informatie voor onderzoek bij patiënten met hartklepprothesen, 526-530. Retrieved from <https://hdl.handle.net/1887/1806>

Version: Not Applicable (or Unknown)

License:

Downloaded from: <https://hdl.handle.net/1887/1806>

Note: To cite this publication please use the final published version (if applicable).

De trombosedienst als bron van informatie voor onderzoek bij patiënten met hartklepprothesen

P. K. CHANDIE SHAW, J. T. M. VAN DER MEER, F. J. M. VAN DER MEER, J. THOMPSON, J. P. VANDENBROUCKE EN F. R. ROSENDAAL

De eerste succesvolle operaties ter vervanging van een defecte hartklep werden verricht in 1960.^{1,2} Aanvankelijk werden alleen mechanische klepprothesen geïmplan-teerd, later ook kleppen van biologisch materiaal, zoge-naamde bioprothesen.

Na implantatie van een kunstklep bestaat een toegenomen risico van trombose en embolie. Patiënten met een kunstklep worden daarom profylactisch behandeld met anticoagulantia. Voor patiënten met een mechanische klepprothese betekent dit levenslange antistollings-behandeling met het risico van bloedingscomplicaties. Een voordeel van de biologische prothesen is dat vanaf 3 maanden na de implantatie van de klep in principe geen antistollingsbehandeling meer noodzakelijk is en dat de antistolling minder intensief hoeft te zijn dan bij de mechanische klepprothesen. Een nadeel van de bioprothesen is hun kortere levensduur. Degeneratieve afwij-

SAMENVATTING

Patiënten met een mechanische hartklepprothese moeten levenslang met anticoagulantia behandeld worden ter voorkoming van trombo-embolische complicaties. Door de vitale indicatie voor antistolling en de regionale opzet van de trombosediensten in Nederland, is het mogelijk alle patiënten met een mechanische kunstklep in een regio op een efficiënte manier te traceren en te volgen. Dit wordt geïllustreerd door middel van een onderzoek naar trombo-embolische complicaties, bloedingscomplicaties ten gevolge van antistolling en endocarditis. Hierbij werden 314 patiënten met een klepprothese gedurende 2 jaar via de trombosedienst in Leiden gevolgd met een totale follow-up-duur van 498 persoonjaren. Omdat patiënten met een bioprothese meestal slechts 3 maanden met anticoagulantia worden behandeld, werden de gegevens van deze patiënten (n = 41) in de verdere verwerking buiten beschouwing gelaten. De follow-up-duur voor de patiënten met mechanische kunstkleppen bedroeg 442 persoonjaren. De hierbij gevonden incidenties van trombo-embolische complicaties (0,9/100 persoonjaren), bloedingen (5,6/100 persoonjaren) en endocarditis (0,2/100 persoonjaren) kwamen overeen met de in de literatuur bekende gegevens. Met deze methode kan geen inzicht worden verschaft in de vroege sterfte die optreedt vóór aanmelding bij de trombosedienst.

Wij concluderen dat de trombosedienst de mogelijkheid biedt efficiënt en zonder belangrijke selectie onderzoek te doen bij patiënten met mechanische hartklepprothesen.

Academisch Ziekenhuis, Gebouw 1 CO P, Postbus 9600, 2300 RC Leiden

Afd. Infectieziekten: P. K. Chandie Shaw, J. T. M. van der Meer en dr. J. Thompson, internisten

Afd. Klinische Epidemiologie: prof. dr. J. P. Vandenbroucke en dr. F. R. Rosendaal, klinisch epidemiologen

Stichting Trombosedienst Leiden en Omstreken, Leiden

F. J. M. van der Meer, internist

Correspondentie-adres: dr. F. R. Rosendaal

kingen die een nicuwe operatie noodzakelijk maken, beginnen zich te manifesteren vanaf het 5e jaar na implantatie, en na 12 jaar is ruim een derde van de bioprothesen vervangen.^{3,6} Beide typen kunstkleppen geven een vergrote kans op endocarditis.

Over complicaties van de antistollingsbehandeling, trombo-embolische complicaties en endocarditis bij patiënten met een klepprothese is de laatste jaren veel gepubliceerd.^{3,18} Het gaat hierbij meestal om follow-up-onderzoek door één of enkele klinieken. In dit onderzoek hebben wij een andere methode van follow-up gebruikt, namelijk met behulp van een regionale trombo-sedienst, in dit geval in Leiden. Daarbij onderzochten wij de complicaties bij patiënten die anticoagulantia kregen toegediend wegens implantatie van een kunstklep.

PATIENTEN EN METHODEN

Bij ontslag uit het ziekenhuis worden patiënten met een indicatie voor antistollingsbehandeling gewoonlijk aangemeld bij de trombo-sedienst voor controle. De trombo-sediensten in Nederland zijn regionaal opgezet. Dit betekent dat een patient op basis van zijn woonplaats bij een bepaalde trombo-sedienst wordt ingedeeld. Het ge-automatiseerde bestand van de trombo-sedienst in Leiden biedt de mogelijkheid patiënten te selecteren op de indicatie voor antistolling. Van iedere patient worden door deze trombo-sedienst bovendien alle ziekenhuis-opnamen geregistreerd.

Uit het bestand van de trombo-sedienst in Leiden werden de gegevens van alle patienten verzameld die in de periode 1 november 1986-1 november 1988 met een anticoagulans werden behandeld wegens een klepprothese. Als startdatum van de observatieperiode gold de 1e dag van de onderzoeksperiode (1 november 1986) of, als de klepimplantatie tijdens het onderzoek plaatsvond, de dag van de operatie. Als einddatum gold de dag waarop de patient overleed, verhuisde naar een andere regio of waarop de antistollingsbehandeling gestaakt werd. Voor de overige patienten werd de sluitingsdatum (1 november 1988) van het onderzoek als einddatum genomen. Patienten met een bioprothese worden normaal gesproken tot ongeveer 3 maanden na de implantatie behandeld met anticoagulantia. Een langduriger behandeling vindt doorgaans alleen plaats als er een bijkomende indicatie bestaat, zoals boezemfibrilleren. Dit impliceert dat patienten met een bioprothese selectief vertegenwoordigd zijn in het trombo-sedienstbestand. Om deze reden werden zij in het onderzoek verder buiten beschouwing gelaten.

Van de patienten die tijdens de observatieperiode in een ziekenhuis waren opgenomen, werd via de huisarts of de specialist de ontslagbrief opgevraagd. Aan de hand hiervan werd nagegaan of de reden van opname een trombo-embolische complicatie, een bloedingscomplicatie of endocarditis was. Voor trombo-embolische complicaties en bloedingscomplicaties werden de definities van de American Association for Thoracic Surgery gehanteerd.¹⁹ De diagnose 'endocarditis' werd getoetst aan de door Von Reyn et al. opgestelde criteria.²⁰ Als de patient in het ziekenhuis was overleden, werd de in het obductie-

verslag of in de brief aan de huisarts genoemde doodsoorzaak overgenomen. Bij thuis overleden patienten werd bij de huisarts de doodsoorzaak opgevraagd. Wanneer de patient plotseling en zonder aantoonbare oorzaak was overleden, werd dit als 'mors subita' genoteerd.

De incidenties van trombo-embolische complicaties, bloedingscomplicaties en endocarditiden werden berekend als het quotiënt van het aantal gebeurtenissen en het aantal persoonjaren. De levensverwachting werd berekend volgens de actuariële methode. Deze methode levert de sterftekans gedurende de observatieperiode, die zich in ons geval dus uitstrekte tot maximaal 2 jaar. Met gebruik van een recentelijk door Kurtzke beschreven methode was het mogelijk de overleving te berekenen van 1-27 jaar na klepimplantatie.²¹ Hiervoor werden de patienten ingedeeld in groepen naar het tijdsverloop sinds de klepvervanging. (De voor- en nadelen van deze variant op de klassieke overlevingstabel worden in de beschouwing nader besproken.) Betrouwbaarheidsintervallen (BI) werden benaderd via een binomiale verdeling, zoals bij de klassieke overlevingstabellen.

Om de sterfte te vergelijken met die van de algemene bevolking, werd met de persoonjaren-methode de relatieve sterfte berekend, gestandaardiseerd voor leeftijd en geslacht (gestandaardiseerd sterftequotiënt; 'standardised mortality ratio'; SMR).

De trombo-sedienst in Leiden streeft bij patienten met een hartklepprothese naar een mate van antistolling overeenkomend met een Thrombotest-waarde tussen 120 en 200 s (de 'international normalised ratio' (INR) bedraagt dan 3,2-5,3). (Deze streefwaarden zijn in 1991 aangepast, naar een Thrombotest-waarde van 130-180 s; INR 3,5-4,8.)

RESULTATEN

Van 1 november 1986-1 november 1988 werden in de regio Leiden 273 patienten met een mechanische klepprothese en 41 patienten met een bioprothese met anticoagulantia behandeld (tabel 1). De totale follow-up-duur voor al deze patienten bedroeg 498 persoonjaren.

De follow-up-duur van de patienten met een mechanische klepprothese bedroeg 442 persoonjaren. Van de 273 patienten, 152 mannen en 121 vrouwen, werden er 67 tijdens de onderzoeksperiode één of meerdere malen opgenomen. In totaal waren er 162 ziekenhuisopnamen, waarvan 30 wegens met de kunstklep samenhangende

TABEL 1 Karakteristieken van 273 patienten met een mechanische hartklepprothese, die in de periode 1986-1988 in de regio Leiden door de trombo-sedienst met anticoagulantia werden behandeld

<i>geslacht</i>	<i>aantal patienten</i>	<i>mediane leeftijd</i>	<i>follow-up-duur (in jaren)</i>	<i>overleden</i>	<i>SMR (95%-BI)</i>
mannen	152	60	250	17	3,3 (1,9-5,1)
vrouwen	121	62	192	5	2,3 (0,7-4,8)

SMR = gestandaardiseerd sterftequotiënt, 95%-BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval.

complicaties, waaronder 4 maal trombo-embolie, 25 bloedingen en 1 maal endocarditis (tabel 2). Dit betekende per 100 persoonjaren 0,9 trombo-embolien, 5,6 bloedingscomplicaties en 0,2 endocarditiden.

Tijdens de onderzoeksperiode overleden 22 patiënten (8,1%). Deze sterfte was driemaal zo hoog als verwacht op grond van de geslachts- en leeftijdsverdeling (95%-BI 1,9-4,4). Van deze 22 patiënten overleden 5 door een cardiale oorzaak: 3 door een decompensatio cordis en 2 ten gevolge van een myocardinfarct. Van de overige 17 patiënten overleden 5 binnen 30 dagen na de klepoperatie onder het beeld van hypotensie of sepsis; 1 overleed aan een intracraniale bloeding, bij 4 werd het overlijden als 'mors subita' geassocieerd en bij 1 patient kon de doodsoorzaak niet achterhaald worden. Ten slotte overleden 6 patiënten aan andere oorzaken.

De volgens de actuariële methode berekende overleving was 95,2% na het 1e en 90,1% na het 2e follow-up-jaar. Wanneer de sterftetekans werd berekend volgens de methode van Kurtzke bleek dat 40% (95%-BI 20-60) van de patiënten binnen 10 jaar na de klepimplantatie was overleden; na 12 jaar was dit 42% (95%-BI 19-65; figuur). Voor de berekening van de curve in de figuur werden de patiënten ingedeeld in groepen naar het tijdstip van klepimplantatie en werd vervolgens voor de zo ontstane subgroepen de sterftetekans gedurende de 2 observatiejaren berekend. Bijvoorbeeld, van een patiënt bij wie in 1970 een kunstklep werd geïmplant, bevat deze curve informatie over de observatieperiode 1987-1988, dat wil zeggen over het 18e en het 19e jaar na de implantatie. De curve bevat dus geen informatie over de periode 0-17 jaar na de klepimplantatie omdat de patiënt toen niet binnen de observatiejaren van het follow-up-onderzoek viel.²¹

BESCHOUWING

Een klassiek follow-up-onderzoek heeft als belangrijk nadeel dat het veel tijd, geld en mankracht vergt. De opzet van de Nederlandse trombosediënten biedt de mogelijkheid om efficiënt follow-up-onderzoek te doen bij patiënten met een kunstklep. Door de vitale indicatie

TABEL 2 Indicaties voor ziekenhuisopname in de groep van 273 patiënten met een mechanische hartklep, die in de periode 1986-1988 in de regio Leiden door de trombosediënt met anticoagulantia werden behandeld

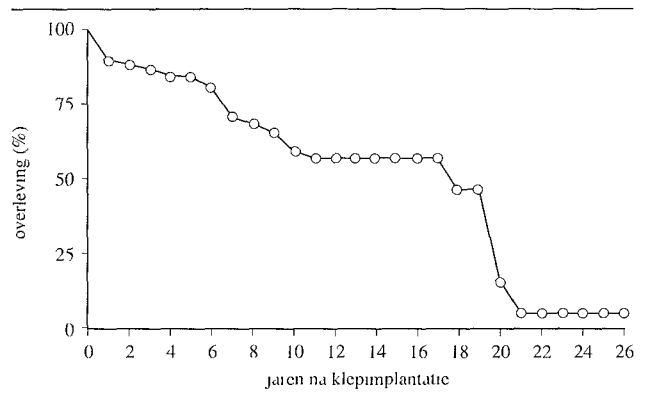
indicatie voor opname	aantal opnamen	aantal patiënten	incidentie [†] (95% BI)
trombo-embolische complicatie	4	4	0,9 (0,3-2,3)
encefalomalacie	2		
'transient ischaemic attack'	2		
bloedingscomplicatie	25	16	5,6 (3,7-8,2)
intracranieel	11		
tractusbloeding‡	7		
hematomen	6		
epistaxis	11		
endocarditis	1	1	0,2 (0,0-1,3)

95% -BI = 95%-betrouwbaarheidsinterval

[†] Berekend per 100 persoonjaren observatie

[‡] Fatale bloeding

[§] Hematurie, gastro-intestinaal bloedverlies, hemoptoe



Percentage overleving naar het aantal jaren na klepimplantatie bij patiënten die in de periode 1986-1988 in de regio Leiden werden behandeld bij de trombosediënt, berekend volgens de methode van Kurtzke²¹

voor antistollingstherapie en de regionale opzet van de Nederlandse trombosediënten kunnen alle patiënten met een mechanische kunstklep achterhaald worden die woonachtig zijn in een bepaalde regio. Iets anders geldt voor de kleine groep patiënten met een biologische klep, die vaak slechts tot 3 maanden na de operatie anticoagulantia toegediend krijgen. Deze patiënten werden daarom buiten beschouwing gelaten.

De incidentie van trombo-embolische complicaties wordt in de literatuur zeer wisselend opgegeven en varieert van 0 tot 17,5% per jaar.^{7 8 10 11 13 15 17} Deze verschillen zijn onder andere afhankelijk van de positie en het model van de klep en van de soort en de intensiteit van de antistollingstherapie. Het door ons gevonden aantal trombo-embolische complicaties van 0,9 per 100 persoonjaren komt overeen met de incidentie in enkele grote follow-up-onderzoeken.^{13 15 17}

De in ons onderzoek gevonden incidentie van bloedingen van 5,6 per 100 persoonjaren ligt hoger dan die in de literatuur, waar meestal waarden worden opgegeven van 0,5 tot 5 per 100 persoonjaren.^{3 4 6 11 14 16} Dit verschil is waarschijnlijk het gevolg van de door ons gebruikte definitie, waarbij ook patiënten die werden opgenomen in verband met niet-levensbedreigende bloedingen bijdroegen aan de telling. Zo werden 6 patiënten opgenomen ter analyse van hematurie of hemoptoe. Bovendien waren er 8 neusbloedingen bij 1 patient. De incidentie van bloedingen met een fatale afloop in ons onderzoek was 0,2 per 100 persoonjaren, hetgeen overeenkomt met de uit de literatuur bekende gegevens.^{9 13 14 17}

Het aantal gevonden endocarditiden van 0,2 per 100 persoonjaren komt overeen met de resultaten van grote follow-up-onderzoeken waarin incidenties werden gevonden van 0,1 tot 0,6 per 100 persoonjaren.^{3 13 14 22 23}

Met gebruik van een onlangs beschreven methode was het mogelijk de overleving te berekenen naar het tijdsverloop sinds de klepvervangings.²¹ De hierbij gevonden overleving, 60% na 10 jaar en 58% na 12 jaar, komt overeen met die in 2 recentelijk gepubliceerde grote follow-up-onderzoeken.^{6 16} Het gelijklopende resultaat in ons onderzoek en in onderzoeken waarin een

klassieke cohortbenadering is gekozen, mocht ons echter niet blind maken voor mogelijke beperkingen van de gebruikte rekenmethode. Bij iedere methode die gebruik maakt van overlevingstabellen worden gegevens samengevoegd van niet geheel vergelijkbare personen. In de al 100 jaar toegepaste populatie-overlevingstabellen worden sterftecijfers van één kalenderjaar gebruikt, waarin gegevens van pasgeborenen en van 90-jarigen voorkomen. In de eveneens door ons gepresenteerde klassieke actuariale overlevingstabel, evenals in de variant hierop van Kaplan en Meier, gebruikt men intervallen vanaf de begindatum van het onderzoek. Het gegeven hoe lang een patient al een kunstklep heeft, wordt hierbij volledig buiten beschouwing gelaten; er wordt slechts gekeken hoelang na het begin van het onderzoek het overlijden plaatsvond (en daarmee wordt verondersteld dat deze sterftkans onafhankelijk is van deze periode, dus van de duur van de ziekte). Met de methode van Kurtzke wordt juist wel rekening gehouden met dit gegeven: de overlevingstabel wordt gestratificeerd op de sinds de klepimplantatie verlopen tijd.

Dit neemt echter niet alle bezwaren weg: nog steeds is de sterfte die wij observeerden, samengesteld uit de sterfte van hen die kort en hen die lang tevoren een kunstklep kregen. Zo was immers de patientenpopulatie samengesteld. Het is daarom zeer wel denkbaar dat de subgroep van patienten die kort tevoren geopereerd werden, een betere prognose had dan de gehele groep van patienten. Aangezien onze kennis in wezen nu eenmaal altijd retrospectief is, zal de toekomst moeten uitwijzen of dit het geval was.

Een moeilijkheid bij deze variant op de overlevingstabel is het aantal patienten in elk follow-up-interval. Bij de gebruikte techniek kan dit per subgroep sterk variëren, in tegenstelling tot de klassieke follow-up in een cohort waar het aantal patienten in het begin van het onderzoek het grootst is en daarna geleidelijk afneemt.

De methode van follow-up via de trombosedienst is vermoedelijk minder betrouwbaar voor de berekening van de vroege sterfte. In de berekeningen werden 5 patienten meegeteld die binnen 30 dagen na operatie overleden: zij waren kennelijk al bij de trombosedienst aangemeld voordat zij het ziekenhuis verlieten. Patient die in het ziekenhuis overleden vóór zij werden aangemeld, zullen echter gemist zijn, zodat met onze methode de vroege sterfte enigszins onderschat zal worden. Het optreden van vroege complicaties kan daarom beter met operatiecohorten van één of enkele centra onderzocht worden.

Omdat onze primaire doelstelling de evaluatie van de onderzoeksmethode betrof, werd in dit onderzoek geen rekening gehouden met belangrijke factoren zoals de cardiologische voorgeschiedenis, het type en de positie van de kunstklep en de mate van antistolling ten tijde van de complicatie. Deze gegevens zouden echter eenvoudig via een statusonderzoek te achterhalen zijn.

CONCLUSIE

Met de door ons gebruikte onderzoeksmethode kan op efficiënte en betrouwbare wijze follow-up-onderzoek

gedaan worden bij patienten met mechanische kunstkleppen. De gevonden incidenties van complicaties en sterfte komen goed overeen met die uit de literatuur. Deze methode biedt nog grotere mogelijkheden, wanneer gegevens van verscheidene trombosediensten gecombineerd zouden worden.

ABSTRACT

The anticoagulation service as a source of information for follow-up of patients with prosthetic heart valves – A new study design was evaluated for the estimation of the incidence of thromboembolic complications, bleeding complications and endocarditis in patients with prosthetic heart valves. Thromboembolism is a serious complication in patients with artificial heart valves. Consequently lifelong anticoagulation therapy is indicated for such patients. In the Netherlands the intensity of the anticoagulation is monitored by a network of regional anticoagulation services. The computerized patient information system of the Leiden anticoagulation service was used for a two year follow-up study of patients with mechanical heart valves. In these years anticoagulation was monitored in 273 patients with a total follow-up period of 442 patient-years. The incidence figures for thromboembolism, bleeding complications and endocarditis were 0.9/100 patient-years, 5.6/100 patient-years and 0.2/100 patient-years, respectively. The findings are similar to those of classical follow-up studies. This method is not suitable for detection of the direct early post-operative mortality or for follow-up of patient with heterografts.

We conclude that the detection and follow-up by means of regional anticoagulation service offers an opportunity to investigate patients with mechanical heart valves in an efficient way without notable selection.

LITERATUUR

- 1 Harken DE, Soroff HS, Taylor WJ, Lefemine AA, Gupta SK, Lunzer S. Partial and complete prostheses in aortic insufficiency. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1960; 40: 744-62.
- 2 Starr A, Edwards ML. Mitral replacement: clinical experience with a ball-valve prosthesis. *Ann Surg* 1961; 154: 726-40.
- 3 Bloomfield P, Kitchin AH, Wheatley DJ, Walbaum PR, Lutz W, Miller HC. A prospective evaluation of the Bjork-Shiley, Hancock, and Carpentier-Edwards heart valve prostheses. *Circulation* 1986; 73: 1213-22.
- 4 Hammond GL, Geha AS, Kopf GS, Hashim SW. Biological versus mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987; 93: 182-98.
- 5 Jamieson WRE, Allen P, Miyagishima RT, et al. The Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: A first-generation tissue valve with excellent long-term clinical performance. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 543-61.
- 6 Bloomfield P, Wheatley DJ, Prescott RJ, Miller HC. Twelve-year comparison of a Bjork-Shiley mechanical heart valve with porcine bioprosthesis. *N Engl J Med* 1991; 324: 573-9.
- 7 Edmunds JJ, LH. Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 96-106.
- 8 Aosaki M, Koyanagi H, Terada K, et al. Present status of thromboembolic complications in patients with prosthetic heart valves. *Jpn Circ J* 1986; 50: 884-7.
- 9 Levine MN, Raskob G, Hirsch J. Hemorrhagic complications of long-term anticoagulant therapy. *Chest* 1986; 89: 16S-25S.
- 10 Sethia B, Turner MA, Lewis S, Roger RA, Bain WH. Fourteen years' experience with Bjork-Shiley tilting disc prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 350-61.
- 11 Czer LSC, Matloff JM, Chaux A, De Robertis M, Stewart ME, Gray RJ. The St. Jude valve: analysis of thromboembolism, warfarin-related hemorrhage, and survival. *Am Heart J* 1987; 114: 389-97.

- ¹² Hammermeister KE, Henderson WG, Burchfiel CM, et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthesis versus a mechanical prosthesis: initial 5 year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1987, 10: 719-32
- ¹³ Lindblom D. Long-term clinical results after mitral valve replacement with the Bjork-Shiley prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988, 95: 321-33
- ¹⁴ Lindblom D. Long term clinical results after aortic valve replacement with the Bjork-Shiley prosthesis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988, 95: 658-67
- ¹⁵ Kuntze CEE, Ebels T, Eijgelaar A, Homan van der Heide JN. Rates of thromboembolism with three different mechanical heart valve prostheses: randomised study. *Lancet* 1989, 1: 514-7
- ¹⁶ Lindblom D, Lindblom U, Qvist J, Lundstrom H. Long-term relative survival rates after heart valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1990, 15: 566-73
- ¹⁷ Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, Gallus AS. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990, 322: 428-32
- ¹⁸ Treasure T. Which heart valves should we use? *Lancet* 1990, 336: 1115-7
- ¹⁹ Edmunds LH, Clark RE, Cohn LH, Miller DC, Weisel RD. Guidelines for reporting morbidity and mortality after cardiac valvular operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988, 96: 351-3
- ²⁰ Reyn CF von, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Ciumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. *Ann Intern Med* 1981, 94: 505-18
- ²¹ Kurtzke JF. On estimating survival, a tale of two censuses. *J Clin Epidemiol* 1989, 42: 169-75
- ²² Ivert TSA, Dismukes WE, Cobbs CG, Blackstone EH, Kirklin JW, Bergdahl LAL. Prosthetic valve endocarditis. *Circulation* 1984, 69: 223-32
- ²³ Rutledge R, Kim BJ, Applebaum RE. Actuarial analysis of the risk of prosthetic valve endocarditis in 1,598 patients with mechanical and bioprosthetic valves. *Arch Surg* 1985, 120: 469-72

Aanvaard op 31 oktober 1991